

Daganatos betegségből gyógyult gyermekek életkilátásai. A daganatellenes kezelések késői mellékhatásai

Dr. Kovács Gábor

Semmelweis Tudományegyetem II. Sz. Gyermekklinika

Az egyre intenzívebbé váló kezelésekkel a betegek egyre nagyobb hányadát lehet meggyógyítani. Ugyanakkor az intenzív protokolloknak számos akut és krónikus mellékhatása van. Az akut szövődmények ellátása is egyre korszerűbb a szupportív terápia fejlődésével. A cél egyrészt az akut toxicitás kivédése és kezelése, másrészt a késői károsító hatások megelőzése. A tudomány az elmúlt években nagy fejlődést ért el ezen a téren. A következő évek kutatásai az új terápiás lehetőségek feltárása mellett egyre inkább a toxicitás minimalizálását helyezik előtérbe. Ma már nem csak az számít, hogy a betegek hány százalékát lehet meggyógyítani a daganatos betegségből, hanem az is, hogy milyen áron, milyen életminőség, milyen késői következmények mellett. Az új protokollok összeállításánál elsődleges szempont a toxikus hatások, a késői károsodások lehetőség szerinti kivédése. Az új gyógyszerek kifejlesztése is segíthet kevésbé toxikus vegyületek előállításával, ezenkívül a károsító hatások gyógyszeres kivédése is egyre nagyobb teret kap.

Ma már a genetikai kutatások is segítséget nyújthatnak a toxikus hatások előre jelzésében. A különböző génmintázatok felderítése, a beteg egyedi tulajdonságainak leírása segítséget nyújthat majd a közeli jövőben a betegség pontosabb prognózisának megállapítása mellett abban is, hogy a mainál pontosabban előre tudjuk jelezni a különböző citosztatikus szerekre vagy éppen sugárkezelésre várható terápiás választ és a lehetséges toxicitást.

A jelenlegi és a korábbi kezelési protokollok mellett a betegek 5-10%-ában lehet számítani arra, hogy a betegek életminőségét befolyásoló szervkárosodások alakulnak ki (agytumoros betegeknél a neurológiai maradványtünetek ennél lényegesen magasabb arányban fordulhatnak elő!).



Különböző érzékeny módszerekkel vizsgálva viszont káros szervfunkciós eltérések 30-75%-ban megfigyelhetők a legfrissebb irodalmi adatok szerint.

A leggyakrabban előforduló késői mellékhatások szervek ill. szervrendszerek szerint a következők.

Szív

Leggyakrabban bal kamra elégtelenség, congestiv cardiomyopathia formájában jelentkezik. Súlyos, kezelést igénylő károsodás a betegek 4-7%-ában fordul elő. Enyhébb EKG vagy szívultrahang eltérések a betegek 10-30%-ában jelentkezhetnek. A legsúlyosabb forma, az életet is veszélyeztető pangásos szívelégtelenség a kezelések után évekkel (akár több mint 10 év múlva is!) jelentkezik. Mindezek alapján a betegek hosszútávú (egész életen keresztül) követése és UH-os ellenőrzése szükséges. Ingervezetési- és ritmuszavarok, billentyűhibák is előfordulhatnak (általában enyhébbek, kezelést ritkán igényelnek).

A pathomechanizmusban elsősorban az antraciklin típusú vegyületek direkt myocardiális sejtkárosítása játszik szerepet. A doxorubicin (és rokonvegyületei) egy vaskötő kelát, mely oxigén szabadgyökök felszabadulásához vezet, és a membránok lipidperoxidációját idézi elő. A károsító hatás dóziszfüggő és cumulatív.

Az újabban kifejlesztett antraciklinek (idarubicin, epirubicin) már kevesebb cardiotoxikus hatással bírnak.

A cardiotoxicitás kivédésében egy másik vaskötő kelátnak, a dexrazoxannak is lehet szerepe. Az előzetes klinikai adatok alapján az antraciklinek előtt adva képes kivédeni a késői szívkárosodást.

A szívproblémák kialakulásában még egyéb citosztatikumok (pl. cyclophosphamid), mellkasi besugárzás, mellkasi műtét, sepsis és a túlzott hydrálás is szerepet játszanak. Az egyéb szívbetegségek, a Down szindróma és a női nem is a hajlamosító tényezők között szerepelnek. Megemlítenéd még, hogy a szívkárosító hatásra a gyermekek sokkal érzékenyebbek, mint a felnőttek!

A megelőzésre kell helyezni a hangsúlyt, gyógyszeresen vízhajtókkal, digitalis készítményekkel és ACE-gátlókkal lehet javítani a kialakult funkciózavart.

Vese

A vesekárosító hatás jelentkezhet akutan, hiszen a gyógyszerek többsége a vesén át ürül, de a parenchymát érintő károsodások krónikussá is válhatnak.

A citosztatikumok közül elsősorban a platinaszármazékok (cisplatin) vesekárosító hatása közismert. Gátolják a vese vérátáramlását, a Na-K ATP-áz és interstitialis nephritist okozhatnak. Akut GFR csökkenés és tubuláris károsodás az esetek 25-30%-ában fordul elő, míg krónikus GFR csökkenéssel a betegek 5%-ában, tartós tubuláris károsodással (elsősorban magnézium-vesztés) az esetek kb. 25%-ában kell számolni.

A hajlamosító tényezők között elsősorban az egyéb vesebetegség egyidejű meglétét, egyéb vesetoxikus citosztatikumok (methotrexat, ifosfamid) adását, elégtelen hydrálást, sepsist és a nagy egyszeri dózist kell megemlíteni.

A megelőzésben és kezelésben az erőltetett hydrálásnak, vízhajtásnak, elektrolitpótlásnak van elsődleges jelentősége. Az utóbbi években próbálkoznak amifostinnal, tiol-származékokkal is.

A *methotrexat* (MTX) nagy dózisban alkalmazva (több gramm adagban) szintén vesekárosító lehet. Akár akut veseelégtelenséget is okozhat (ritkán), valamint akut tubuláris károsodást és a fehérjeürítés fokozódását okozza az esetek kb. 25-30%-ában. Ugyanakkor krónikus proteinuriához és tubulopathiához is vezethet, ami maradandó károsodás képében az esetek kb. 55%-ában fordul elő. A pathomechanizmusban a bomlástermék 7-OH-MTX molekulák intratubularis precipitációja a meghatározó. A preventió hydrálásból, a vizelet alkalizálásából és a gyógyszer hatását felfüggesztő Ca-leucovorin adásából áll.

A kialakult vesekárosodások kezelésében kevés lehetőségünk van.

A harmadik legfontosabb vesekárosító vegyület az *ifosfamid*. Dózisfüggő módon jelentős tubuláris károsodáshoz vezethet, különösen akkor, ha egyéb potenciálisan nephrotoxikus gyógyszert is alkalmazunk kombinációban.

Nagy cumulatív összdózisok alkalmazásánál (csont- és lágyszövetdaganatok) tartós tubuláris károsodással kell számolnunk az esetek 20-40%-ában, míg súlyos Fanconi syndroma 2-5%-ban alakulhat ki.

A megelőzésben a hydrálásnak és az elektrolitpótlásnak van szerepe.

A hemorrhagiás cystitist tiol-származékkal (uromitexan) lehet kivédeni.

Más citosztatikumok is károsíthatják a vesét (cyclophosphamid, antraciklinek), valamint meg kell említeni az egyéb vesetoxikus gyógyszereket is (antibiotikumok, vízhajtók, gyulladásgátlók).

Nagy dózisú hasi besugárzás után irradiációs nephropathia is kialakulhat (gyermekkorban ritkán).

Máj

A citosztatikumok metabolizációjában a máj döntő szerepet játszik, így az akut májkárosítás viszonylag gyakran fordul elő.

A májkárosodás pathomechanizmusában alapvetően 3 tényező játszik szerepet.

Az első a *citosztatikumok* direkt májkárosító hatása. Késői károsodással főleg a cytosin-arabinozid, a MTX és a mercaptopurin esetében kell számolni. Ezen szerek májsejt necrosist, a májfunkciós enzim értékek emelkedését (GPT, GOT, ritkábban gammaGT), fibrózist és cirrhosist okozhatnak. Főleg a tartós adagolásnak van nagyobb szerepe, az egyszeri, akár nagy adagú gyógyszerek májkárosító hatása általában reverzibilis, viszont a hónapokon, esetleg éveken keresztül adagolt kis dózisú citosztatikus kezelések krónikus májléziót okozhatnak. Az előfordulási gyakoriság (tartós adagolás esetén) 15-30%.

A preventio és kezelés egyelőre nem megoldott, különböző próbálkozások vannak a májfunkció javítására (acetyl-cisztein, silibinin, különböző aminosav készítmények stb.), de ezen szerek hatékonysága nem egyértelműen bizonyított.

A másik döntő tényező a transzfúziókkal bevitt nagy mennyiségű vas által okozott *vasterhelés*. A vas felhalmozódik a RES-ben, így a májban is, lipidperoxidációt és necrosist, cirrhosist okozhat. Nagy mennyiségű transzfúzió után (pl. leukémiák, egyes solid tumorok) az esetek 20-35%-ában számolhatunk kóros vasraktározással.

Vaskötő kelát (desferrioxamin) kezeléssel az esetek jelentős részében javulást lehet elérni.

A harmadik fő májkárosító tényező még napjainkban is a transzfúziók által átvitt fertőző ágensek révén kialakuló krónikus *hepatitis*. A donorok megfelelő szűrése mellett is (Magyarországon megoldott!) előfordul 0,03%-ban hepatitis fertőzés (ablak effektus).

Endokrin hatások

Növekedés

Növekedési zavar a hagyományos kemoterápia mellett ritkán alakul ki. Koponya- és gerincvelő besugárzás után viszont – dóziszfüggő módon – már számolni kell az előfordulásával. Ritkán (a betegek néhány százaléka) még növekedési hormon (GH) kezelésre is szükség lehet. Csontvelő transzplantáció és egésztest besugárzás után 20-50%-ban kell számolnunk GH hiánnyal. Fiatal korban, főleg csecsemő betegek esetében fokozottabban kell számolnunk növekedési elmaradással.

Csontrendszer

Osteopenia kialakulhat besugárzás, szteroid kezelés (esetleg MTX kezelés) és panhypopituitarizmus miatt.

Különösen ha ezen tényezők együttesen állnak fenn, akkor kell számítani szignifikáns osteodenzitás csökkenésre (kb. a betegek 10%-ában). A kezelésben D vitamin, Ca, esetleg hormonkészítmények (calcitonin, parathormon) alkalmazhatók eredményesen. Általában az elváltozások reverzibilisek és idővel javulnak.

Hasi besugárzás után scoliosis is kialakulhat (nagy dózisonál akár 60%-ban).

Pajzsmirigy

Pajzsmirigy-károsodás gyakorlatilag csak sugárkezelés (nyak, mellkas) után fordul elő. Dózisfüggő módon viszont a betegek 50-100%-ában (!) kell látens vagy manifeszt hypothyreosisra számítani. A TSH emelkedés mértéke a döntő és a betegek nagy része élete végéig hormonszubsztitúcióra szorul.

Kemoterápia hatására csak igen ritkán (1%) fordul elő pajzsmirigy funkciózavar.

Számolni kell viszont még pajzsmirigy adenomák és göbök kialakulásával, mely a betegek 8-20%-át érintheti és kezelést ritkán igényel.

Mellékpajzsmirigy

A rendelkezésre álló kevés irodalmi adat alapján ezidáig késői károsodást nem lehetett kimutatni még sugárkezelés után sem.

Mellékvese

Szintén kevés az irodalmi adat, és szignifikáns károsító hatás esetleg csak nagy-dózisú hasi besugárzás után alakul ki.

Reproduktív funkciók

Hasi sugárkezelés és alkiláló szerek (cyclophosphamid, procarbazin) fokozott alkalmazása mellett kell számolni termékenységi zavarokkal. A fiúk sokkal hajlamosabbak, mint a lányok!

Tüdő

Pathomechanizmusát tekintve tüdőfibrosis és restriktív típusú légzési elégtelenség a jellemző eltérés. Szerencsére súlyos formában ritkán fordul

elő (2-5%), főleg nagy dózisú mellkasi besugárzás után. Hajlamosíthat mellkasi műtét ill. metastazis megléte is.

Bizonyos gyógyszerek után halmozottabban fordul elő (bleomycin, cyclophosphamid).

Finom légzésfunkciós módszerekkel vizsgálva a betegek 10-30%-ában lehet klinikailag nem szignifikáns eltérést kimutatni (elsősorban a diffúziós kapacitás csökken). Transzplantáció, teljes test- ill. tüdőbesugárzás esetén gyakran jelent problémát (30-40%).

Immunrendszer

A csontvelő működését ill. az immunkompetens sejtek károsítását akutan szinte valamennyi kemoterápiás szer előidézi. Az intenzív kemoterápiás és a masszív sugárkezelések tartósan is károsítják az immunrendszert. A restitúció általában kb. 1 évvel a terápia befejezése után már megfelelő. Leukémiás betegeknél később, szolid tumoros betegeknél általában korábban rendeződik az immunrendszer. Csontvelő-átültetés után viszont az immunrendszer teljes helyreállításához több évre (4-5) van szükség.

Érzékeny immunológiai tesztekkel vizsgálva még 1-2 évvel a terápia befejezése után is kimutathatók eltérések (specifikus antitestek, IgG2, antitest-dependens celluláris citotoxicitás, lymphocita blasztos transzformáció). A fertőzésekkel szembeni fokozott kockázatról csak tartós hypogammaglobulinemia esetén van adat. Ilyenkor immunglobulin szubsztitúció szóba jön.

Különösen a korábban kezelt (nagy adag alkiláló kezelés) Hodgkin-kóros betegeknél van jelentősége. A régebbi protokollok alkalmazásával a fiúk 40%-ában csökkent spermatogenesis volt kimutatható. Lányoknál az ovarium dysfunkció 8-16%-ban fordul elő. Az újabb (1995 utáni) protokollok esetében a károsító hatás fiúk esetében is csökkenthető volt 20% alá.

Más betegcsoportokban (pl. NHL és szolid tumorok) a gonádfunkciók kisebb-nagyobb károsodása 10-20%-ban fordul elő.

Meg kell ugyanakkor említeni, hogy napjainkban egyre elterjedtebbé kezd válni a megaterápia összejt védelemben (autológ transzplantáció), rezisztens ill. rossz prognózisú betegségekben. A különböző típusú csontvelő-átültetések után viszont a gonádok károsodása 60-100% (!), ezért lehetőség szerint törekedni kell a megaterápiák előtt a csírasejtek lefagyasztására és tárolására. Spermiumok esetén ez már Magyarországon is megoldható (ivarérett betegek esetén). A petesejt kivétel és tárolás bo-

nyolultabb feladat, de hamarosan ez is bekerülhet a hétköznapi gyakorlatba.

Anyagcsere hatások

Pontos adataink még nincsenek. Esetleg késői glukóz intolerancia, emelkedett zsírszintek, fokozott atherosclerosis kockázat merülnek fel.

Gastrointestinalis rendszer

Felszívódási zavar ill. krónikus enteritis képében nyilvánulhat meg, főleg antraciklin és nagy dózisu cytosin arabinozid kezelés után, ill. hasi besugárzást követően.

Az előfordulási gyakorisága 20-30%. Az esetek nagy részében enyhe zavarról van szó, mely diétás úton rendezhető.

Idegrendszer

Természetesen elsősorban a központi idegrendszeri daganatoknál jelentősek a neurológiai maradványtünetek. Elsősorban az idegsebészeti műtét és a koponya (gerinc) besugárzás hatása jelentős. Agytumoros betegek kb. 30%-a valamilyen késői neurológiai deficittel bír. Nem agytumoros betegeknél a különböző enyhe EEG eltérések, paresisek kb. 20%-ban fordulnak elő. Ezen elváltozások is idővel javulhatnak.

Leucoencephalopathia is előfordulhat főleg nagy dózisu MTX kezelés vagy besugárzás hatására.

A citosztatikumok közül a ciszplatin ototoxikus hatása közismert. Korábban ez a károsító hatás a betegek 50-60%-át érintette. Ma már a pontosabb adagolása, kisebb dózisok és a 24 órás gyógyszeradás következtében csak a betegek kb. 10%-ában van kimutatható szignifikáns hallásromlás (főleg a magas tartományokban). Hallókészüléket csak ritkán kell használni (2-3%).

Cataracta a betegek kb. 5%-ban fejlődhet ki, csontvelő-átültetés után azonban ez az arány 50-80%.

A pszichoszociális paraméterekben a következő tendenciák figyelhetők meg a daganatból gyógyult betegekben. A volt betegek IQ-ja a normális tartományban van, de enyhe csökkenés kb. 20%-ban előfordulhat. Tanulási nehézségek gyakrabban fordulnak elő (20-50%).

Magatartászavarok és depresszió szintén gyakrabban fordulnak elő, mint az átlag populációban (10-20%).

Koncentrációs és beilleszkedési zavarokkal is számolniuk kell a volt betegeknél, a rehabilitációnak ezért ki kell terjednie nem csak a testi tü-

netek enyhítésére, hanem a pszichoszociális rehabilitációra és a társadalomba való beilleszkedés segítésére is.

Második malignitás

A rosszindulatú daganatból gyógyult gyermekek későbbi életük során kb. 30-szor gyakrabban betegednek meg ismételt daganatos betegségben, mint az átlag populáció.

Rendkívül fontos tehát ezen betegek tartós követése és a megfelelő szűrővizsgálatok elvégzése.

Második malignitásra különösen hajlamosítanak az alkiláló szerek, az epipodophyllotoxinok (etoposid), a sugárkezelés és a csontvelő-transzplantáció.

A másik tumor előfordulási gyakorisága a követési idővel nő. 25 évvel a kezelés befejezése után az ismételt daganat előfordulási valószínűsége már meghaladhatja a 10%-ot!

Leggyakrabban akut myeloid leukémia ill. myelodysplasia, valamint csont- és lágyrész sarcomák, béldaganatok, tüdőrák, NHL fordulhatnak elő. Az emlődaganat kockázata több mint 70-szeres ezen betegekben.

Mint mindezekből látható, a gyermekonkológia tevékenysége nem ér véget a sikeres gyógyítással, hanem a betegek hosszútávú ellenőrzése és egész életen keresztül történő nyomonkövetése elengedhetetlen.